

2-Cyclohexenyl-(3)-äthyl. Hierbei können die genannten alicyclischen Reste, z. B. die Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen, durch andere aliphatische Kohlenwasserstoffreste, gewöhnlich Niederalkylgruppen, wie Methyl oder Äthyl, substituiert sein.

Die aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, speziell die oben genannten Alkylgruppen mit 1–7 C-Atomen, können auch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene andere Substituenten enthalten. Solche sind beispielsweise sauerstoffhaltige Gruppen, wie freies oder veräthertes Hydroxyl, z. B. Niederalkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy oder i-Butoxy, oder Polyalkylenoxy, wie Polyäthylenoxy oder Polypropylenoxy, wobei die Polyalkylenoxyreste 2–20 Niederalkylenoxygruppen enthalten und die endständige Hydroxylgruppe auch veräthert sein kann, z. B. Niederalkoxy, wie Methoxy oder Äthoxy, bedeutet. Weiter kann eine verätherte Hydroxylgruppe auch Aryloxy, wie Phenoxy, oder Aralkoxy, wie Benzyl- oder Diphenyl-methoxy oder (p-Chlorphenyl)-phenyl-methoxy, bedeuten. Eine Hydroxylgruppe kann aber auch verestert sein und z. B. Niederalkoxy-carbonyloxy, wie Methoxy- oder Äthoxy-carbonyloxy, Carbamyloxy, N-Niederalkyl-carbamyloxy, wie N-Methyl-carbamyloxy, N,N-Di-niederalkyl-carbamyloxy, wie N,N-Dimethyl-carbamyloxy, N-Aryl-carbamyloxy, wie N-Phenyl-carbamyloxy, oder Niederalkanoyloxy, wie Acetoxy oder Propionyloxy, bedeuten; aber auch Acylgruppen, wie Niederalkanol, z. B. Acetyl, können für die Hydroxylgruppe stehen.

Andere Substituenten der aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, speziell der Alkylgruppen mit 1 bis 7 C-Atomen, sind stickstoffhaltige Gruppen, wie freie, mono- oder disubstituierte Aminogruppen, z. B. Niederalkylamino, wie Methyl- oder Äthylamino, Arylamino, wie Phenylamino, araliphatisches Amino, speziell Aralkylamino, wie Phenyl-niederalkylamino, z. B. Benzyl-amino oder β -Phenyläthylamino, oder vorzugsweise disubstituiertes Amino, z. B. Di-niederalkylamino, worin Niederalkyl 1–4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Dimethylamino, Methyl-äthylamino, Diäthylamino, Di-n-propylamino, Di-i-propylamino, oder N-Niederalkyl-cycloalkylamino, wie N-Methyl-cyclopentylamino oder N-Äthyl-cyclohexylamino, oder N-Niederalkyl-arylamino, speziell N-Niederalkyl-aralkylamino, wie N-Methyl-benzylamino oder N-Methyl- β -phenyläthylamino, oder Alkylenimino, Oxa-, Thia- oder Aza-alkylenimino, die 4 bis 6 Ringkohlenstoffatome enthalten, wie Pyrrolidino, 2-Methyl-pyrrolidino, Piperidino, 2-, 3- oder 4-Methyl-piperidino, 3-Hydroxy-piperidino, 3-Acetoxy-piperidino, 3-Hydroxymethyl-piperidino, Hexamethylenimino, Morpholino, Piperazino, 4-Methyl-piperazino, 4-Hydroxyäthyl-piperazino, 4-Acetoxy-äthyl-piperazino oder 4-(β -Polyäthylendioxy-äthyl)-piperazino.

Weiter seien noch Mercapto oder veräthertes Mercapto, wie Niederalkyl-, z. B. Methyl- oder Äthyl-mercapto genannt, oder Halogen, wie Fluor, Chlor

oder Brom, wobei auch mehrere Halogenatome ein oder mehrere Kohlenstoffatome des Kohlenwasserstoffrestes substituieren können.

Wird das Radikal R durch ein Arylradikal repräsentiert, so ist darunter vornehmlich ein mono- oder bicyclisches Arylradikal, wie Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl, zu verstehen. Solche Reste können unsubstituiert sein oder einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten enthalten. Solche Substituenten sind beispielsweise Niederalkyl, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl oder tert. Butyl, die Hydroxylgruppe, veräthertes Hydroxy, wie Niederalkoxy, z. B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy oder n-Butoxy, Niederalkylendioxy, wie Methylendioxy, verestertes Hydroxy, wie Niederalkoxy-carbonyloxy, z. B. Methoxy- oder Äthoxy-carbonyloxy, Niederalkanoyloxy, wie Acetoxy oder Propionyloxy, Mercapto, veräthertes Mercapto, speziell Niederalkylmercapto, z. B. Methyl- oder Äthylmercapto, Carboxy, verestertes Carboxy, wie Carboniederalkoxy, z. B. Carbomethoxy oder Carboäthoxy, Nitro, freies Amino, mono-substituiertes Amino, z. B. Niederalkylamino, wie Methyl- oder Äthylamino, speziell aber disubstituiertes Amino, z. B. Di-niederalkyl-amino, wie Dimethylamino oder Diäthylamino, Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, oder Halogen-niederalkyl, wie Trifluormethyl.

Heterocyclische Reste R sind vornehmlich mono- oder bicyclische Reste, welche ein oder mehrere Sauerstoff-, Stickstoff- und/oder Schwefelatome als Ringglieder enthalten und vorzugsweise der penta- oder hexacyclischen Reihe angehören. Als solche Reste können beispielsweise genannt werden: Pyridyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Chinolyl, wie 2- oder 4-Chinolyl, Pyridazyl, z. B. 3-Pyridazyl, Pyrimidyl, wie 2- oder 4-Pyrimidyl, Pyrazyl, z. B. 2-Pyrazyl, Pyreryl, wie 2-Pyreryl, Thienyl, z. B. 2-Thienyl, oder Furyl, wie 2-Furyl. Die heterocyclischen Reste können unsubstituiert oder durch die gleichen, für die Arylreste angegebenen Gruppen substituiert sein.

Araliphatische oder heterocyclisch-aliphatische Reste R enthalten als aliphatischen Teil speziell einen Alkylenrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen und als Aryl- bzw. heterocyclische Gruppen solche der oben angegebenen Art. Als Beispiele seien angeführt:

Benzyl, Diphenylmethyl, 1-Phenyläthyl, 2-Phenyl-äthyl, 3-Phenyl-propyl, Naphthyl-(1)-methyl, Naphthyl-(2)-methyl, 2-Phenyl-äthenyl, 3-Phenyl-propenyl-(2) oder 1-Naphthyl-(2)-äthenyl oder Pyridyl-(2)-methyl, Pyridyl-(3)-methyl, Pyridyl-(4)-methyl, 2-Pyridyl-(4)-äthyl, Pyridazyl-(4)-methyl, Pyrimidyl-(2)-methyl, Pyrimidyl-(4)-methyl, Pyrazyl-(2)-methyl, Thiophenyl-(2)-methyl oder Furfuryl,

wobei die aromatischen bzw. heterocyclischen Reste wie oben angegeben substituiert sein können.

Als Acylreste R kommen vor allem solche von niederen aliphatischen Carbonsäuren, z. B. von Niederalkoxykohlen-säuren, wie Methoxy- oder

Äthoxy-Kohlensäure, Carbaminsäure, N-Niederalkyl- oder N,N-Di-niederalkyl-carbaminsäuren, z. B. N-Methyl- oder N,N-Dimethyl-carbaminsäure, N-Aryl-carbaminsäuren, wie mono- oder bicyclische N-Aryl-carbaminsäuren, z. B. Phenyl-carbaminsäure oder 2-Naphthyl-carbaminsäure, oder von Niederalkancarbonsäuren, wie Essig-, Propion-, Butter- oder Pivalinsäure, Niederalkancarbonsäuren wie Buten-(3)-carbonsäure, oder Niederalkancarbonsäuren, z. B. Propiolsäure, in Frage. Die Acylreste der niederen aliphatischen Carbonsäuren können auch substituiert sein, z. B. durch Cycloalkyl, Halogen, Niederalkoxy, Amino, wie tert. Amino, speziell Di-niederalkylamino oder Alkylenimino. Hierfür können beispielsweise Acylreste folgender Säuren genannt werden: β -Cyclopentyl-propionsäure, Mono-, Di- oder Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure, Monobromessigsäure, Methoxyessigsäure, Dimethylamino-essigsäure, β -Diäthylamino-propionsäure oder β -Piperidino-propionsäure. Andere Acylreste sind z. B. solche aromatischer Carbonsäuren, speziell von mono- oder bicyclischen Carbonsäuren, wie

Benzoessäure, 4-Methyl-benzoessäure,
4-Methoxy-benzoessäure,
3,4,5-Trimethoxy-benzoessäure,
4-O-Äthoxy-carbonyl-syringessäure,
3,4-Dichlor-benzoessäure, 3-Nitro-benzoessäure,
3-Dimethylamino-benzoessäure oder
1- oder 2-Naphthoesäure.

Auch Acylreste von Aryl-niederalkancarbonsäuren kommen in Frage, z. B. Phenyl-essigsäure, Diphenyl-essigsäure, β -Phenyl-propionsäure oder p-Methoxyphenylessigsäure, oder Aryl-niederalkancarbonsäuren, z. B. Zimtsäure, 4-Chlor-zimtsäure, 3,4,5-Trimethoxy-zimtsäure, oder Acylreste von heterocyclischen Carbonsäuren, z. B. Nicotinsäure, Isonicotinsäure, 2-Furancarbonsäure, 2-Thiophencarbonsäure, oder von Heterocycl-yl-niederalkancarbonsäuren, wie Pyridyl-(2)-essigsäure oder Thienyl-(2)-essigsäure.

In den neuen (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen wird die Aza-alkyleniminogruppe von der Guanidinogruppe durch 2-7 Kohlenstoffatome des Alkylrestes getrennt. Vorzugsweise enthält dieser Alkylrest 2-3 Kohlenstoffatome, der die oben genannten Gruppen durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt. Solche Reste sind beispielsweise 1,2-Äthylen, 1,2-Propylen, 2,3-Propylen, 1,3-Propylen, aber auch 2,3-Butylen, 1,3-Butylen, 1,4-Butylen, 1,4-Pentylen oder 1,5-Pentylen.

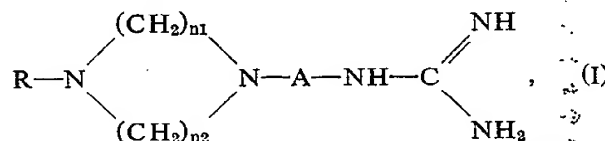
Als Salze der neuen Verbindungen kommen vornehmlich therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze, z. B. solche von anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefel- oder Phosphorsäuren, oder von organischen Säuren, z. B. Essig-, Propion-, Glykol-, Milch-, Brenztrauben-, Oxal-, Malon-, Bernstein-, Malein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Citracon-, Hydroxymalein- oder Dihydroxymaleinsäure, oder Benzoe-, Phenylessig-, 4-Amino-benzoe-, 4-Hydroxy-benzoe-, Anthranil-, Zimt-, Mandel-, Salicyl-, 4-Amino-

salicyl-, 2-Phenoxy-benzoe- oder 2-Acetoxy-benzoe-säure, oder Methansulfon-, Äthansulfon-, 2-Hydroxy-äthansulfon- oder p-Toluolsulfonsäure in Frage. Hiervon können Mono- oder Polysalze gebildet werden.

Die neuen Guanidinverbindungen und ihre Salze sind durch antihypertensive Eigenschaften charakterisiert und können deshalb als Mittel gegen hohen Blutdruck, speziell gegen neurogene, renale oder essentielle Hypertonie, verwendet werden. Zusätzlich verursachen sie eine Steigerung der peripheren Blutzirkulation und können deshalb auch zur Behandlung peripherer Gefäßerkrankungen, z. B. der Reynaudschen Krankheit, verwendet werden. Die von den neuen Verbindungen hervorgerufenen pharmakologischen Wirkungen dauern relativ lange an, auch zeichnen sich die neuen Verbindungen durch eine bemerkenswert niedrige Toxizität aus.

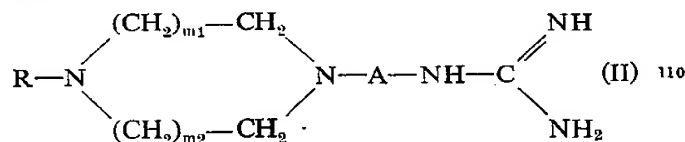
Weiter können die neuen Guanidine auch als Zwischenprodukte für die Herstellung anderer wertvoller Verbindungen dienen.

Eine bevorzugte Gruppe der (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidine bilden solche der Formel I



worin R für Alkyl mit 1-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl mit 5 oder 6 Ring- und 1-4 Kettenkohlenstoffatomen oder mono- oder bicyclisches Aryl steht, das auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste 1-4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Halogen mit einem Atomgewicht unter 80 und/oder Halogen-niederalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, jedes der Symbole n_1 und n_2 die Zahlen 3 oder 4, vorzugsweise jedoch 2, bedeutet, wobei die Summe $n_1 + n_2$ eine der Zahlen 4, 5 oder 6 ergibt, und A für einen Alkylrest mit 2-3 Kohlenstoffatomen steht, der die Guanidino-Gruppe vom Aza-alkyleniminorest durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt, und therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

Darunter sind besonders Verbindungen der Formel II



hervorzuheben, worin R einen Alkylrest mit 1-7, speziell 1 bis 4, Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, oder n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder n-Heptyl, bedeutet, oder für Phenyl steht, das auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy und/

oder Dialkylamino, worin die Alkylreste 1–4 Kohlenstoffatome enthalten, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl oder Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy oder Methylendioxy oder Dimethylamino oder Diäthylamino, und/oder durch Fluor, Chlor oder Brom und/oder durch Halogenniederalkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, wie Trifluormethyl, m_1 und m_2 für die Zahlen 2 oder vorzugsweise 1 stehen, und A 1,2-Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen bedeutet, und deren therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze. Als Arylradikale R können beispielsweise genannt werden:

4-Methyl-phenyl, 4-Methoxy-phenyl,
2,5- oder 3,4-Dimethoxy-phenyl,
3,4,5-Trimethoxy-phenyl, 4-Äthoxy-phenyl,
3,4-Methylendioxy-phenyl,
3- oder 4-Dimethylamino-phenyl,
4-Chlor- oder Brom-phenyl, 3,4-Dichlor-phenyl,
3-Fluor-phenyl oder 3-Trifluormethyl-phenyl.

Speziell seien die Verbindungen der Formel II genannt, worin R Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, und die übrigen Symbole die angegebene Bedeutung haben, ganz besonders das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin und deren therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze.

Beispiele für die letztgenannten, besonders wirksamen Verbindungen der Formel II sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

R	m_1	m_2	A
CH ₃ –	1	1	–C ₂ H ₆ –
CH ₃ –	1	1	–CH–CH ₂ – CH ₃
C ₂ H ₅ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
i-C ₃ H ₇ –	1	1	–C ₃ H ₄ –
CH ₃ –	1	2	–C ₂ H ₄ –
C ₂ H ₅ –	1	2	–C ₂ H ₄ –
CH ₃ –	2	2	–C ₂ H ₄ –
C ₂ H ₅ –	2	2	–C ₂ H ₄ –
C ₆ H ₅ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
C ₆ H ₅ –	1	1	–C ₃ H ₆ –
C ₆ H ₅ –	1	1	–CH–CH ₂ – CH ₃

Weitere Endstoffe des erfindungsgemäßen Verfahrens sind z. B. solche der Formel II mit:

R	m_1	m_2	A
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
3,4-CH ₂ O ₂ -C ₆ H ₃ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ –	1	1	–C ₂ H ₄ –

R	m_1	m_2	A
4-Br-C ₆ H ₄ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
3-CF ₃ -C ₆ H ₄ –	1	1	–C ₃ H ₆ – 60
C ₆ H ₅ –	1	2	–C ₂ H ₄ –
C ₆ H ₅ –	1	2	–C ₃ H ₆ –
C ₆ H ₅ –	2	2	–C ₂ H ₄ –
CH ₃ –	1	1	–C ₂ H ₄ – 65
C ₂ H ₅ –	1	1	–C ₃ H ₆ –
i-C ₃ H ₇ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
CH ₃ –	1	2	–C ₂ H ₄ –
CH ₃ –	2	2	–C ₂ H ₄ – 70
n-C ₃ H ₇ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
n-C ₄ H ₉ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
i-C ₄ H ₉ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
sek. C ₄ H ₉ –	1	1	–C ₂ H ₄ – 75
tert. C ₄ H ₉ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
n-C ₅ H ₁₁ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
n-C ₆ H ₁₃ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
n-C ₇ H ₁₅ –	1	1	–C ₂ H ₄ – 80
CH ₃ O-C ₂ H ₄ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
CH ₃ O-(C ₂ H ₄ O) ₉ -C ₂ H ₄ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
(C ₆ H ₅) ₂ -CHO-C ₂ H ₄ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
(CH ₃) ₂ N-C ₂ H ₄ –	1	1	–C ₂ H ₄ – 85
CH ₃ -NN-C ₂ H ₄ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
(C ₆ H ₅) ₂ CH–	1	1	–C ₂ H ₄ – 90
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ -CO–	1	1	–C ₂ H ₄ –
Naphthyl-(1)-CH ₂ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
CH ₃ –	1	1	–C ₂ H ₄ –
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ –	2	2	–C ₂ H ₄ – 95
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ –	2	2	–C ₂ H ₄ –
C ₆ H ₅ –	2	2	–C ₃ H ₆ –
3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ –	1	2	–C ₂ H ₄ –

Die neuen Guanidine und ihre Salze können als Heilmittel in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche diese Verbindungen zusammen mit pharmazeutischen, organischen oder anorganischen, festen oder flüssigen Trägerstoffen, die für enterale, z. B. orale, oder parenterale Gabe geeignet sind, enthalten. 100

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel Z–X oder ihre Salze mit Verbindungen der Formel Y–G oder ihren Salzen umsetzt, wobei Z einen der oben definierten N–R–Aza-alkyleniminoreste bedeutet, G für eine ent- 110

sprechende Guanidinogruppe steht, und X und Y durch Kondensation den Alkylrest, welcher Z von G trennt, ergebende Reste sind. Wenn erwünscht, können erhaltene Salze in die freien Verbindungen oder erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze umgewandelt werden.

So kann man z. B. N-R-Aza-alkylenimine oder Salze davon mit einem reaktionsfähigen Ester eines Guanidino-alkanols, worin die Guanidinogruppe von der veresterten Hydroxylgruppe durch 2-7-Kohlenstoffatome getrennt wird, oder dessen Salzen umsetzen.

Reaktionsfähige Ester eines Guanidino-alkanols sind beispielsweise solche von starken anorganischen Säuren, z. B. Mineralsäuren, wie Salzsäure, Brom- oder Jodwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, oder von starken organischen Säuren, z. B. organischen Sulfonsäuren, wie p-Toluolsulfonsäure.

Die erfindungsgemäße Reaktion wird z. B. so durchgeführt, das man das N-R-Aza-alkylenimin oder eine Alkalimetall-, z. B. Natrium- oder Kaliumverbindung davon, mit dem reaktionsfähigen Guanidino-alkanolester oder einem Salz davon, vorzugsweise in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, umsetzt. Die genannten Ausgangsstoffe können auch unter den Reaktionsbedingungen gebildet werden, z. B. die Alkalimetallverbindung des Aza-alkylenimins bei Umsetzung der Komponenten in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Alkalimetallen, wie Natrium oder Kalium, oder deren Carbonaten. Wird ein Salz des Guanidino-niederalkanolesters verwendet, so kann die freie Base in einem alkalischen Reaktionsmedium in Freiheit gesetzt werden. Das Verdünnungsmittel wird somit im Hinblick auf die Reaktionskomponenten gewählt, bei Verwendung der freien Esterbase z. B. ein Äther, wie p-Dioxan, oder ein Kohlenwasserstoff, wie Benzol oder Toluol, oder bei Verwendung eines Salzes ein Niederalkanol, wie Methanol oder Äthanol. Die Reaktion kann unter Kühlung, vorzugsweise aber bei erhöhter Temperatur, falls erwünscht, in geschlossenem Gefäß, unter Druck oder in einer Inertgas-Atmosphäre durchgeführt werden.

Die Ausgangsstoffe können beispielsweise wie folgt erhalten werden: Alkalimetallverbindungen von (N-R-Aza-alkylenimin)en werden z. B. durch Einwirkung von Alkalimetallen, wie Natrium oder Kalium, Alkalimetallhydriden oder -amiden, wie Natrium- oder Kaliumhydrid oder -amid, auf das Aza-alkylenimin in Gegenwart eines inerten Verdünnungsmittels, z. B. Toluol oder p-Dioxan, gebildet.

Die reaktionsfähigen Ester der Guanidino-alkanole oder deren Salze können beispielsweise dadurch erhalten werden, daß man den Guanidino-alkanol mit einem Thionylhalogenid, wie Thionylchlorid, z. B. in einem inerten Verdünnungsmittel, wie einem Kohlenwasserstoff, etwa Benzol oder Toluol, oder mit einem Sulfonylhalogenid, wie p-Toluol-sulfonylchlorid, in Pyridin umsetzt.

Andererseits kann man auch einen reaktionsfähigen Ester der oben genannten Art von einem der (N-R-

Aza-alkylenimino)-alkanole oder einem Salz davon nach den vorerwähnten Methoden mit einem Guanidin oder dessen Salz umsetzen.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten reaktiven (N-R-Aza-alkylenimino)-alkanolester können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung eines N-R-Aza-alkylenimins mit einem Halogenhydrin, wie Äthylenchlor- oder -bromhydrin, oder einem Epoxyd, wie Äthylenoxyd, worauf erhaltene (N-R-Aza-alkylenimino)-alkanole, wie oben erwähnt, in die reaktionsfähigen Ester, z. B. in die der Halogenwasserstoffsäuren, durch Behandlung mit einem Thionylhalogenid, übergeführt werden.

Die oben genannten Ausgangsprodukte, die eine N-R-Aza-alkyleniminogruppe enthalten, wobei letztere auch Carbamyl- oder Thiocarbamylgruppen als Ringglieder aufweisen kann, sind neu.

Die neuen Guanidinverbindungen können entweder als freie Verbindungen oder in Form ihrer Salze erhalten werden. Ein Salz kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Behandlung mit einem stark alkalischen Mittel, wie wäßrigem Alkalimetallhydroxyd, z. B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxyd, oder mit starken Anion-Austauscherharzen, wie quaternären Ammonium-Austauscherharzen, in die freie Verbindung übergeführt werden. Von den freien Basen können mit geeigneten, beispielsweise den eingangs erwähnten, anorganischen oder organischen Säuren therapeutisch anwendbare Additionssalze hergestellt werden. Die Umsetzung mit Säuren erfolgt vorzugsweise in geeigneten Verdünnungsmitteln, z. B. Niederalkanolen, wie Methanol, Äthanol, n-Propanol oder i-Propanol, Äthern, wie Diäthyläther oder Dioxan, Estern, wie Essigsäureäthylester, oder Mischungen dieser. Hierbei können basische, neutrale, saure oder gemischte Salze erhalten werden.

Für das genannte Verfahren lassen sich auch solche Derivate der Ausgangsstoffe verwenden, die sich unter den Reaktionsbedingungen zu den genannten Ausgangsstoffen umwandeln. Vornehmlich werden solche Ausgangsmaterialien verwendet, die die eingangs erwähnten bevorzugten Verbindungen ergeben.

Die Temperaturen sind in den folgenden Beispielen in Celsiusgraden angegeben.

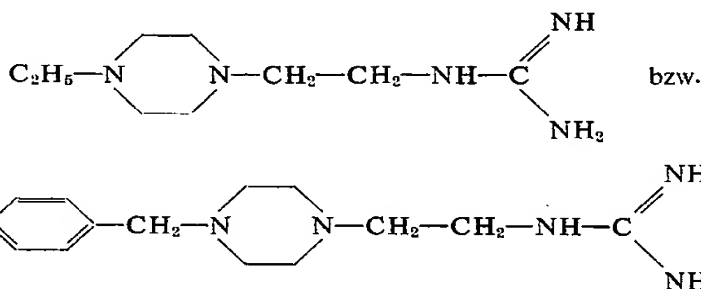
Beispiel 1

Zu einer Mischung von 20 g 1-Methyl-piperazin und 75 cm³ Äthanol fügt man 15,8 g 2-Guanidino-äthylchloridhydrochlorid in äthanolischer Lösung, erhitzt das Reaktionsgemisch einige Stunden zum Sieden, kühlt ab, filtriert und engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Den Rückstand löst man in Wasser, macht die Lösung mit verdünnter Natronlauge alkalisch und überführt die erhaltene Base durch Zusatz von Schwefelsäure in das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat.

Das 1-Methyl-piperazin kann auch in die Natriumverbindung übergeführt werden, beispielsweise durch Behandlung mit Natriumamid oder Natriumhydrid in Toluol. Die erhaltene Natriumverbindung läßt man mit 2-Guanidino-äthylchlorid reagieren und löst das entstandene 2-(4-Methyl-1-piperazino)-äthylguanidin in Wasser. Die filtrierte Lösung läßt man durch eine Austauschersäule mit einem starken Anion-Sulfat)-austauscherharz, z. B. einem der im USA-Patent Nr. 2 591 573 beschriebenen, laufen, engt die Lösung unter vermindertem Druck ein und

kristallisiert das erhaltene 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat aus wäßrigem Äthanol; F. 193 bis 198° (Zersetzung).

Anstelle von 1-Methyl-piperazin kann man auch 1-Äthyl-piperazin oder 1-Benzyl-piperazin in obige Reaktion einsetzen, wobei man das entsprechende 2-(4-Äthyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat vom F. 201–203° bzw. das 2-(4-Benzyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat vom F. 185–190° erhält. Die freien Verbindungen haben die Formeln:

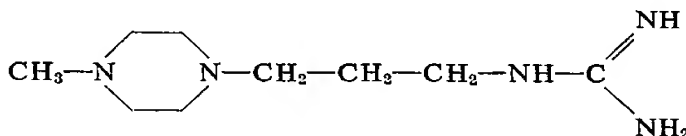


Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

Zu einer Mischung von 10,5 g 2-Guanidino-äthanolhydrochlorid und 500 cm³ Toluol fügt man unter Rühren 16,9 g Thionylchlorid, läßt über Nacht stehen, erwärmt hierauf 30 Minuten, dekantiert das Toluol ab und dampft überschüssiges Thionylchlorid und Toluol ab. Das zurückbleibende 2-Guanidino-äthylchlorid-hydrochlorid kristallisiert man aus Äthanol-Diäthyläther-Gemisch. Die freie Base erhält

man durch Behandlung des Salzes mit einer stöchiometrischen Menge Ammoniak in Gegenwart von Diäthyläther.

Ersetzt man bei obiger Reaktion das 2-Guanidino-äthanol durch das 3-Guanidino-propanol, so erhält man das entsprechende 3-Guanidino-propylchlorid-hydrochlorid. Setzt man dieses mit 1-Methyl-piperazin, wie oben angegeben, um, so erhält man das 3-(4-Methyl-piperazino)-propyl-guanidin der Formel



als Sulfat; es schmilzt nach dem Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol bei 99–100°.

Beispiel 2

Zu einer Mischung von 2,34 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat und 10 cm³ Methanol fügt man 3 cm³ wäßrige 8n Salzsäure zu und erhitzt die Mischung, bis sich alles gelöst hat. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und bei 50–55° und 20 mm Druck getrocknet; er stellt das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-dihydrochlorid-sulfat-hydrat dar, F. 198,8 bis 200°.

Beispiel 3

Eine Mischung von
19,9 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylchlorid-hydrochlorid,
21,6 g Guanidinsulfat und Wasser

alkalisiert man schwach mit Natronlauge, erhitzt am Wasserbad und setzt weitere Natronlauge zu Neutralisation der entstandenen Säure zu. Nach dem Abkühlen, Ansäuern mit Schwefelsäure und Ein-

engen im Vakuum scheidet sich das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat aus; es kann durch Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol gereinigt werden; F. 193–198° (Zers.).

Das Ausgangsprodukt erhält man z. B. wie folgt:

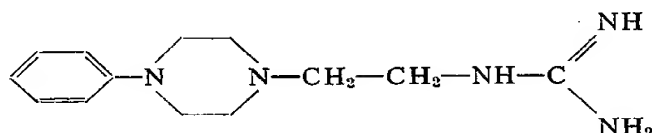
Eine Mischung von 1-Methyl-piperazin, 25 g Äthylenbromhydrin, 200 cm³ Benzol und 15 g wasserfreiem Natriumcarbonat hält man über Nacht unter Rühren im Sieden, filtriert hierauf, engt unter vermindertem Druck ein und destilliert das erhaltene 2-(4-Methyl-piperazino)-äthanol.

Zu einer Mischung von 5,72 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthanol und 50 cm³ Benzol fügt man unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 5,15 g Thionylchlorid in 150 cm³ Benzol, erhitzt zum Sieden und rührt 2 Stunden weiter. Nach dem Abkühlen filtriert man den Niederschlag ab und kristallisiert das erhaltene 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylchlorid-hydrochlorid aus Methanol-Diäthyläther.

Bei Reaktion von 1-Phenyl-piperazin mit Äthylenbromhydrin und Behandlung des gebildeten 2-(4-Phenyl-piperazino)-äthanol mit Thionylchlorid erhält man das 2-(4-Phenyl-piperazino)-äthylchlorid-

hydrochlorid. Dieses kann nach der oben angegebenen Methode durch Behandlung mit Guanidinsulfat

in das 2-(4-Phenyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



übergeführt werden, dessen Sulfat bei 256–258° unter Zersetzung schmilzt.

In analoger Weise kann man andere 2-(4-R-Piperazino)-äthyl-guanidine und deren Salze, vornehmlich therapeutisch anwendbare Mineralsäureadditionssalze, wie Sulfate, herstellen, z. B.:

2-(4-n-Propyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-i-Propyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-n-Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-i-Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-sek. Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-tert. Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-n-Pentyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-n-Hexyl-piperazino)-äthyl-guanidin oder
2-(4-n-Heptyl-piperazino)-äthyl-guanidin,

aber auch

2-(4-β-Methoxyäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-{4-[2-(ω-Methoxy-nona-äthylenoxy)-äthyl]-piperazino}-äthyl-guanidin,
2-(4-β-Diphenylmethoxyäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-(4-β-Dimethylaminoäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-{4-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-piperazino}-äthyl-guanidin,
2-(4-p-Tolyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazino]-äthyl-guanidin,
2-(4-Diphenylmethyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
2-[4-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-piperazino]-äthyl-guanidin,
2-(4-α-Naphthylmethyl-piperazino)-äthyl-guanidin,
1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-1-methyl-guanidin,
1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-3-methyl-guanidin oder
1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-3-diäthyl-guanidin,
2-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-äthyl-guanidin, dessen Sulfat bei 272° (Zersetzung) schmilzt;
4-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-butyl-guanidin, dessen Sulfat bei 280–283° unter Zersetzung schmilzt;
2-(4-β-Phenyläthyl-piperazino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 266–271° (aus wäßrigem Äthanol);
2-(4-β-Diäthylamino-äthyl-piperazino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 208–212° (aus Äthanol-Diäthyläther);

2-(4-p-Chlorphenyl-piperazino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 250–265° (Zersetzung)

(aus wäßrigem Äthanol);

2-(4-Methyl-2,6-cis-dimethyl-piperazino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 225–231° (Zersetzung) (aus Äthanol-Diäthyläther);

2-(4-Methyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 137–140° (aus wäßrigem Äthanol);

2-(4-Benzyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 205–207° (aus Äthanol-Diäthyläther);

2-(5-Methyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 198–215° (aus Methanol-Diäthyläther);

2-(5-Benzyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin, Sulfat F. 188–191° (aus Äthanol).

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen, gegebenenfalls in der Guanidinogruppe und im Aza-alkyleniminoring weiter substituierten (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen, worin der Aza-alkyleniminorest 3–8 Kohlenstoffatome als Ringglieder enthält, R für unsubstituierte oder substituierte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste oder heterocyclische Reste oder für Acylreste steht und der Alkylrest die Guanidino- von der Iminogruppe durch 2 bis 7 Kohlenstoffatome trennt, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel Z–X oder ihre Salze mit Verbindungen der Formel Y–G oder ihren Salzen umsetzt, wobei Z einen der oben definierten N-R-Aza-alkyleniminoreste bedeutet, G für eine entsprechende Guanidinogruppe steht, und X und Y durch Kondensation den Alkylrest, welcher Z von G trennt, ergebende Reste sind.

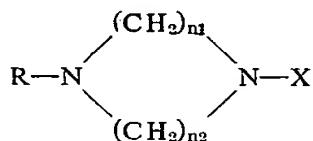
UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man (N-R-Aza-alkylenimino)-alkanolester mit Guanidinen oder Guanidino-alkanolester mit N-R-Aza-alkylenimininen umsetzt.

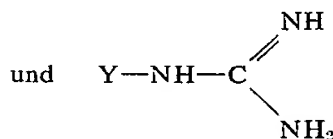
2. Verfahren nach Patentanspruch und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als (N-R-Aza-alkylenimino)-alkanolester oder Guanidino-alkanolester solche von Halogenwasserstoffsäuren oder von organischen Sulfonsäuren verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene Salze in die freien Verbindungen umwandelt.

4. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze umwandelt.



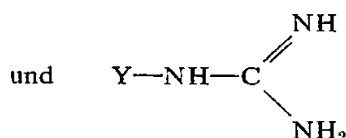
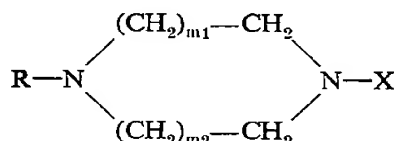
5. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsstoffe der Formeln



oder deren Salze verwendet, worin X und Y durch Kondensation einen Alkylrest mit 2-3 Kohlenstoffatomen ergebende Reste sind, und worin R für Alkyl mit 1-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl mit 5 oder 6 Ring- und 1-4 Kettenkohlenstoffatomen oder mono- oder bicyclisches Aryl steht, das auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylen-dioxy und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste

1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod und/oder Halogen-niederalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, jedes der Symbole n_1 und n_2 die Zahlen 2, 3 oder 4 bedeutet, wobei die Summe $n_1 + n_2$ eine der Zahlen 4, 5 oder 6 ergibt.

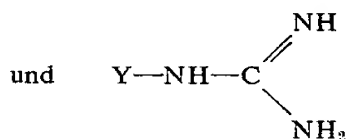
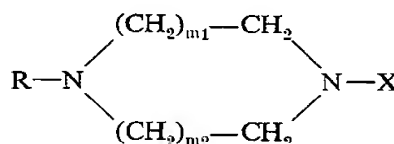
6. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsstoffe der Formeln



oder deren Salze verwendet, worin X und Y durch Kondensation den 1,2-Äthylen-, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylenrest ergebende Reste sind und worin R für einen Alkylrest mit 1-7 Kohlenstoffatomen steht oder einen Phenylrest bedeutet, wobei letzterer auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylen-dioxy und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste

1-4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Fluor, Chlor oder Brom und/oder durch Halogen-niederalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, und m_1 und m_2 die Zahlen 1 oder 2 bedeuten.

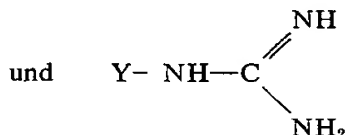
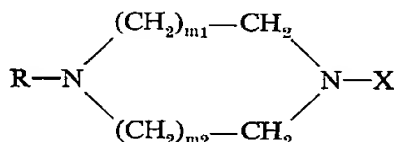
7. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsstoffe der Formeln



oder deren Salze verwendet, worin X und Y durch Kondensation einen Alkylrest mit 2-3 Kohlenstoffatomen ergebende Reste sind, und worin R für Alkyl mit 1-7 Kohlenstoffatomen oder für Phenyl steht,

und m_1 und m_2 die Zahlen 1 oder 2 bedeuten.

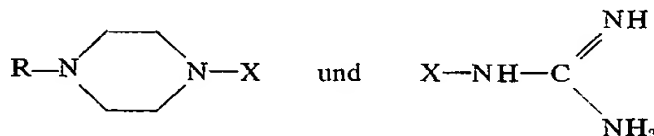
8. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsstoffe der Formeln



oder deren Salze verwendet, worin X und Y durch Kondensation den 1,2-Äthylen-, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylenrest ergebende Reste sind, und worin R Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

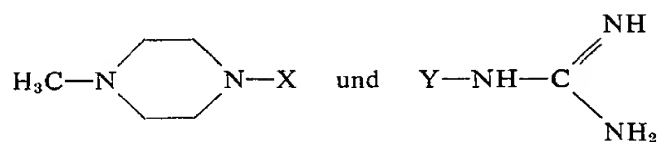
und m_1 und m_2 für die Zahlen 1 oder 2 stehen.

9. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsstoffe der Formeln



oder deren Salze verwendet, worin X, Y und R die in Unteranspruch 8 gegebene Bedeutung haben.

10. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Ausgangsstoffe der Formeln



oder deren Salze verwendet, worin X und Y durch Kondensation einen 1,2-Äthylenrest ergebende Reste sind.

CIBA Aktiengesellschaft

THIS PAGE BLANK (USPTO)